

Cele projektu

Głównym celem projektu jest znalezienie nowych leków antynowotworowych o większym potencjale klinicznym i zmniejszonej toksyczności. Leki te blokują aktywność pewnych enzymów (białek USP) regulujących podział komórek i mechanizmy odpowiedzialny za naprawę DNA.

Nowotwory są inne niż większość schorzeń, ponieważ mogą się rozwinąć w dowolnym miejscu i powinny być traktowane raczej jako zbiór powiązanych chorób. W każdym przypadku nowotworu komórki zaczynają się dzielić w niekontrolowany sposób a następnie rozprzestrzeniają się do otaczających tkanek. W prawidłowym stanie funkcjonowania gdy komórki starzeją się lub są uszkodzone to umierają a nowe komórki zajmują ich miejsce co jest precyzyjnie regulowane. W przypadku rozwoju nowotworu ten naturalny porządek jest zaburzony. Niektóre komórki stają się nieprawidłowe, stare lub uszkodzone komórki nie podlegają apoptozie (proces zaprogramowanej śmierci komórki), a nowe komórki powstają gdy nie jest to wymagane. Komórki nowotworowe mogą się dzielić bez przerwy, co powoduje tworzenie się nieprawidłowych struktur nazywanych guzami. Nowotwory złośliwe, mogą rozprzestrzeniać się i uszkadzać inne tkanki. Mechanizmy powstawania nowotworów są obecnie dość dobrze poznane. Wiadome jest, że zaburzona aktywność niektórych białek może być przyczyną procesu nowotworowego. Wiele z tych białek bierze udział w regulacji podziału komórek i związanych z nimi procesów. W opisywanym projekcie zamierzamy zająć się badaniami nad grupą enzymów nazywanych białkami USP w celu znalezienia związków mogących zredukować ich aktywność. Funkcją białek USP jest usuwanie małego białka zwanego ubikwityną dołączonego do innych białek w celu regulacji ich stabilności. Mechanizm ten jest precyzyjnie regulowany i nawet małe zmiany mogą prowadzić do powstawania nowotworów.

Dlaczego ten temat badawczy jest ważny?

Nowotwory są istotnym problemem zdrowotnym w większości krajów na świecie. Przykładowo w 2012 odnotowano 14 milionów nowych przypadków i 8,2 milionów zgonów na całym świecie. Ponieważ nasze społeczeństwo starzeje się, oczekiwany okres życia się wydłuża to liczba zgonów wywołanych nowotworami także wzrośnie. Chemioterapia jest jednym z najbardziej skutecznych sposobów leczenia tych schorzeń. Jednak ma ona wiele efektów ubocznych, które mogą być bardzo szkodliwe dla pacjenta. Większość leków przeciwnowotworowych wpływa toksycznie na szybko dzielące się komórki ciała takie jak komórki krwi i komórki nabłonkowe. Co gorsza, niektóre komórki nowotworowe są odporne na powszechnie stosowane leki. Dlatego naukowcy poszukują lepszych metod leczenia a kierowana terapia antynowotworowa może być obiecującą strategią. Polega ona na blokowaniu wzrostu komórek nowotworowych poprzez ingerowanie w określone białka odpowiedzialne za transformację nowotworową. Taka terapia może zapobiec uszkodzeniu zdrowych komórek co jest główną wadą tradycyjnej chemioterapii. Selektyny wzrost aktywności białek USP obserwuje się w wielu nowotworach dlatego leki redukujące tych białek byłyby mniej toksyczne niż większość istniejących chemioterapeutyków. Niestety obecnie dostępnych jest niewiele inhibitorów (związków zdolnych do redukcji aktywności określonego enzymu) białek USP. Musimy lepiej zrozumieć jak działają te związki, co pozwoli nam zaprojektować silniejsze i bardziej selektywne inhibitory mające lepszy potencjał kliniczny.

Badania, które mają zostać przeprowadzone

Aby zrozumieć mechanizm działania danego białka konieczne jest poznanie jego struktury na poziomie atomowym. Obecnie ten pozornie niemożliwy cel można osiągnąć stosunkowo łatwo, stosując kilka metod. Najpowszechniejszą z nich jest krystalografia rentgenowska. W tej metodzie kryształ białka jest napromieniowany wiązką promieni rentgenowskich, które podlegają dyfrakcji na kryształach. Pozwala to uzyskać wzór dyfrakcyjny, zawierający informację o wewnętrznej strukturze kryształu. Po matematycznym przetworzeniu tych danych możliwe jest ustalenie struktury atomowej cząsteczek białka, które tworzą badany kryształ.

W pierwszym etapie projektu wykorzystamy metody biologii molekularnej do produkcji białek USP używając przy tym bakterii lub komórek eukariotycznych. Dalszym krokiem będzie zbadanie, czy inhibitory którymi dysponujemy mogą silnie hamować aktywność białek USP. Takie związki powinny uformować stabilne kompleksy z białkiem a zbadanie ich struktur umożliwi poznanie molekularnego mechanizmu inhibicji. Pozwoli nam to opracować lepsze inhibitory o większym znaczeniu klinicznym, co jest zarazem ostatecznym celem naszych badań.